

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 065 707
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 82104156.3

(22) Anmeldetag: 12.05.82

(51) Int. Cl.³: **C 07 C 45/45**
C 07 C 49/403
//C07C69/716

(30) Priorität: 27.05.81 CH 3473/81

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.12.82 Patentblatt 82/48

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: LONZA AG

Gampel/Wallis(CH)

(72) Erfinder: Lehky, Pavel, Dr.
Dammweg 13
Naters (Kanton Wallis)(CH)

(74) Vertreter: Weinhold, Peter, Dr. et al,
Patentanwälte Dr. V. Schmied-Kowarzik Dipl.-Ing. G.
Dannenberg Dr. P. Weinhold Dr. D. Gudel Dipl.-Ing. S.
Schubert Dr. P. Barz Siegfriedstrasse 8
D-8000 München 40(DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von Dimedon.

(57) Dimedon wird aus Isophoron, über dessen Ozonanlagerungsprodukt, dem daraus hergestellten 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureester und nach Behandlung des letzteren mit einer stöchiometrischen Menge eines Natriumalkoholates erhalten.

EP 0 065 707 A2

Verfahren zur Herstellung von Dimedon

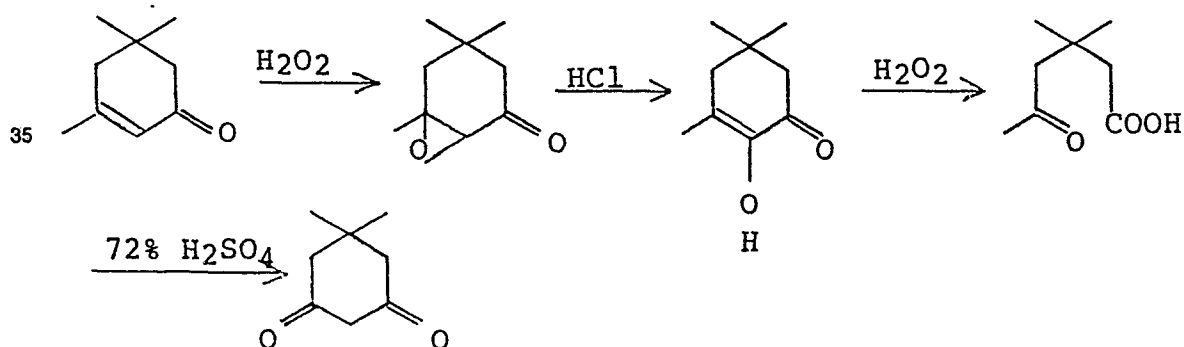
5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dimedon aus Isophoron.

10 Dimedon findet als Zwischenprodukt in der chemischen Industrie, wie bei der Herstellung von Pharmazeutika (US-PS 3 775 435, US-PS 3 823 164), Herbiziden resp. Pestiziden (DE-OS 22 01 668, US-PS 3 976 785) und Polymerisaten (JP-PS 77 47949),
 15 in der Photochemie (US-PS 2 944 899, JP-PS 78 33143) und in der Analytik (DE-OS 25 12 586) vielseitige Anwendungsmöglichkeiten.

20

Für die Herstellung von Dimedon sind aus der Literatur verschiedene Methoden bekannt. So wird in Organic Syntheses, Coll. II, 200 (1943) ein Verfahren erwähnt, welches von Malonester
 25 und Mesityloxid ausgeht. T.Henshall et al, J.Amer.Chem.Soc. 77, 6656 (1955), erhalten Dimedon durch Zyklisation von 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäure mit Schwefelsäure. G.B.Payne, J.Org.Chem. 24, 719 (1959) stellt Dimedon aus Isophoron mit
 30 Hilfe eines mehrstufigen, komplizierten Verfahrens her:



Alle diese Verfahren haben verschiedene Nachteile, wie tiefe
5 Ausbeuten, schlechte Zugänglichkeit zur 3,3-Dimethyl-5-oxo-
hexansäure, viel anorganischer Abfall aber besonders im letz-
teren Fall, viele einzelne Reaktionsstufen.

10 Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, Dimedon, ausgehend
von einem billigen Edukt, auf einfache Weise in hoher Rein-
heit zu produzieren, ohne dass noch zusätzliche, aufwendige
Reinigungsverfahren angewendet werden müssen.

15 Erfindungsgemäss wird dies dadurch erreicht, dass man von
Isophoron ausgeht, dieses in einem Lösungsmittel löst, mit
Ozon in ein Ozonanlagerungsprodukt überführt, mit Hilfe eines
20 spätestens nach der Bildung des Ozonanlagerungsproduktes zu-
gesetzten Alkohols und einer vorzugsweise starken Säure in einen
als Zwischenprodukt benötigten 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureester,
25 z.B. dem Methyl- oder Aethylester, umwandelt und letzteren, nach
dessen Isolierung, in einer zweiten Stufe durch Zugabe eines Al-
kalialkoholates in das gesuchte Dimedon umsetzt.

Die erfindungsgemäße Umsetzung kann in der ersten Stufe diskon-
30 tinuierlich oder kontinuierlich durchgeführt werden.

Nach einer speziellen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Ver-
fahrens wird der erste Teil der ersten Stufe in Gegenwart von Lö-
sungsmitteln durchgeführt. Diese Lösungsmittel können dem Ester-
35 rest des 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureesters entsprechende
Alkohole sein, oder aber Lösungsmittel in der Art von Kohlen-
wasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen, Estern wie

Essigester und andere. Kommen letztere zum Einsatz, so ist
5 es nötig, nach der Bildung des Ozonanlagerungsproduktes die
genannten Alkohole zuzusetzen, um eine Alkoholyse des Ozonan-
lagerungsproduktes zum Ester zu erreichen.

10 Isophoron kann auch ohne Lösungsmittel mit Ozon umgesetzt
werden. Bei dieser Arbeitsweise wird man aus Sicherheitsgrün-
den darauf achten, dass nur 20 bis 30% des eingesetzten Iso-
phorons in ein Ozonanlagerungsprodukt überführt werden. Die
15 Alkoholyse des Ozonanlagerungsproduktes erfolgt auch in diesem
Fall durch Zugabe eines Alkohols.

Vorzugsweise werden als Lösungsmittel dem Esterrest des 3,3-
20 Dimethyl-5-oxo-hexansäureesters entsprechende Alkohole einge-
setzt.

Die Ozonolyse wird zweckmässig bei Temperaturen von -80 bis
25 +50°C durchgeführt, wobei der bevorzugte Bereich zwischen -10
bis +30°C liegt.

Die Dauer der Ozonolyse hängt zur Hauptsache von der Leistungs-
35 fähigkeit des Ozongenerators ab und kann zwischen einigen Mi-
nuten und Stunden liegen. Mittlere Reaktionszeiten liegen
etwa bei 0,5 bis 5 Stunden.

35 Der Konzentration des Isophorons im Lösungsmittel fällt nur
sekundäre Bedeutung zu. Sie hat nur einen kleinen Einfluss
auf die Ausbeuten und liegt zweckmässig zwischen 5 bis 35%.

Die Dauer der Nachbehandlung, der Veresterung, des Ozonanla-

- 4 -

gerungsproduktes ist von der Temperatur abhängig und liegt
5 zwischen 0,5 bis 25 Stunden. Zweckmässig wird bei Temperaturen von 20 bis 150°C gearbeitet, wobei dann die mittlere Reaktionszeit 3 Stunden beträgt.

10 Als starke Säuren kommen vorteilhaft Schwefel- und Salzsäure (insbesondere entsprechende konzentrierte Säure) und saure Ionenaustauscher in Betracht.

Die Isolierung des 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureesters kann
15 nach einer bekannten Methode, wie Destillation, Extraktion, etc. durchgeführt werden.

In der zweiten Stufe, d.h. bei der Umwandlung des isolierten
20 Esters in Dimedon, wird, kann wie folgt vorgegangen werden:

In ein mit Rührer, Rückflusskühler und Zutropfvorrichtung
ausgerüstetes geeignetes Gefäss wird eine Natriumalkoholat-
Lösung in Alkohol vorgelegt. Diese Lösung enthält vorzugs-
25 weise 1,2 bis 1,5 Äquivalente Alkoholat, bezogen auf den eingesetzten 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureester, doch wird auch mit tieferen oder höheren Mengen an Alkoholat Dimedon gebil-
30 det. Zur Alkoholatlösung wird der Ester langsam zugetropft, das Ganze während 1 bis 2 Stunden auf Rückflusstemperatur gehalten, dann mit Wasser versetzt und mit einer starken Säure angesäuert. Vorteilhaft wird als starke Säure Schwefelsäure
35 oder Salzsäure eingesetzt und die Ansäuerung soweit getrieben, bis ein pH von ca. 2 erreicht wird. Nach dem Ansäuern wird der Alkohol abdestilliert und die verbleibende wässrige Lö-

sung abgekühlt. Dabei kristallisiert das Dimedon als farblose Substanz aus.

Beispiel 1

1. Stufe

¹⁰ Eine Lösung von 200 g Isophoron in 1500 g Methanol wurde während 20 Stunden oben in eine Glockenbodenkolonne kontinuierlich eingeleitet. Von unten wurde Sauerstoff, der ca. 4% ¹⁵ Ozon enthielt, zugeführt. Flüssigphase und Gasphase bewegten sich somit im Gegenstrom.

Die Kolonne wurde auf der Aussenseite durch einen Kühlmantel auf 0 bis 2°C gekühlt. Die aus der Kolonne unten ablaufende ²⁰ Lösung wurde kontinuierlich mit 6,4 g konz. Schwefelsäure vermischt und zum Rückfluss aufgeheizt. Nachdem die Ozonolyse beendet war, wurde die Reaktionslösung noch 3 Stunden lang ²⁵ unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das Ganze auf 20°C abgekühlt und mit in Methanol gelöstem Natriumhydroxid neutralisiert. Der Methylalkohol wurde unter normalem Druck abdestilliert. Der gebildete Ester wurde durch Vakuumdestillation ³⁰ isoliert (Sdp. 80 bis 82°C/14 mbar).

Es wurden 231,4 g einer farblosen bis leicht gelben Flüssigkeit erhalten, die laut Gaschromatographie 98,1% 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäuremethylester enthielt. Dies entsprach ³⁵ 227,0 g Ester 100%ig und einer Ausbeute von 91,1%, auf das eingesetzte Isophoron berechnet.

- 6 -

2. Stufe

5 In einem Rundkolben, mit Rührer, Rückflusskühler, CaCl_2 -Rohr und Tropftrichter ausgerüstet, wurden 4,8 g metallisches Natrium in 60 cm³ Methanol gelöst und das Ganze bis zum Rück-

10 fluss erwärmt. Dann wurden 30,0 g des 98,1%igen, aus der 1. Stufe erhaltenen 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäuremethyl-esters langsam zugetropft und die Lösung während 2 Stunden weiter bei Rückflusstemperatur behandelt.

15 Nach Abkühlen auf 25°C wurde mit 150 ml H_2O versetzt und mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 2 eingestellt. Ueber einen Claisen-Aufsatz wurde unter Normaldruck das Metha-

20 nol abdestilliert und der Rückstand anschliessend auf 10°C abgekühlt. Dabei fiel das Dimedon in Form farbloser Kristalle aus. Das Produkt wurde abfiltriert, auf der Nutsche mit wenig Wasser gewaschen und bei 40°C/20 mbar getrocknet.

25 Man erhielt 21,07 g Dimedon, Smp. 147 bis 148°C, das laut potentiometrischer Titration einen Gehalt von 98,2% aufwies, entsprechend 20,69 g 100%ig, entsprechend einer Ausbeute von

30 86,4%, berechnet auf den eingesetzten Ester, resp. von 78,7%, berechnet auf das Isophoron.

In der Mutterlauge liessen sich (mit Gaschromatographie) wei-

35 tere 1,85 g Dimedon nachweisen. Die gesamthaft gebildete Menge Dimedon betrug somit 22,54 g, entsprechend 94,1% Ausbeute, bezogen auf eingesetzten Ester, resp. 85,7%, bezogen auf eingesetztes Isophoron.

Beispiel 2

⁵ Eine Lösung von 15,8 g Isophoron in 55,0 g Methanol wurde bei -2 bis 0°C 2 Stunden lang ozonolysiert. Nach der Zugabe von 0,91 g konz. Schwefelsäure wurde die Reaktionslösung ¹⁶ Stunden unter Rückfluss gekocht. Der pH der Lösung wurde mit einer N ² methanolischen Lösung von Natriumhydroxid auf pH 7 eingestellt und das Methanol abdestilliert. Der gebildete Ester wurde durch Vakuumdestillation isoliert.

¹⁵ Es wurden 17,2 g einer leicht gelben Flüssigkeit (Sdp. 80 bis 82°C/14 mbar) erhalten, die laut Gaschromatographie 97,2% 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäuremethylester enthielt. Dies entsprach ²⁰ 16,7 g Ester 100%ig und einer Ausbeute von 84,8%, auf eingesetztes Isophoron berechnet.

Beispiel 3

²⁵ Eine Lösung von 15,8 g Isophoron in 70,0 g Aethylacetat wurde bei 0°C 2 Stunden lang ozonolysiert. Nach der Zugabe von 80,0 g abs. Aethanol und 0,91 g konz. Schwefelsäure wurde die Reaktionslösung über Nacht unter Rückfluss gedocht. Die abgekühlte ³⁰ Lösung wurde mit einer äthanolischen Lösung von Natriumhydroxid auf 7 pH eingestellt. Das Aethanol und das Aethylacetat wurden abdestilliert. Der erwünschte 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexan- ³⁵ säureäthylester wurde durch Vakuumdestillation isoliert.

Man erhielt 18,6 g einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. 104 bis 105°C/19 mbar), die laut Gaschromatographie 98,2% 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureäthylester enthielt. Dies entsprach

18,3 g Ester 100%ig und einer Ausbeute von 85,9%, auf das
5 eingesetzte Isophoron berechnet.

Beispiel 4

In einer Apparatur, bestehend aus Rundkolben, Rückflusskühler
10 mit Chlorcaliumrohr und Tropftrichter wurden 3,8 g festes Natriummethylat in 20 ml trockenem Dimethylsulfoxid auf 80 bis 100°C erwärmt. Man liess innerhalb von 10 Minuten 10,215 g (59,3 mmol) 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäure-methylester, der wie
15 in einem der vorstehenden Beispiele hergestellt wurde, zutropfen. Man digerierte die Lösung noch während 2 Stunden unter Beibehaltung der angegebenen Temperatur, kühlte auf Raumtemperatur und versetzte mit 80 ml Wasser.
20

Diese Lösung wurde mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Dabei fiel das Produkt als farbloser Kristallbrei an, welcher
25 auf der Nutsche abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet wurde.

Man erhielt 6,622 g Dimedon in einer Reinheit von 98,6%, entsprechend 6,529 g 100%iges Dimedon, entsprechend einer Aus-
30 beute von 78,5%, bezogen auf eingesetzten 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäure-methylester.

Beispiel 5

35 In einem 100 ml-Rundkolben mit Rückflusskühler, Chlorcaliumrohr und Tropftrichter wurden 3,7 g festes Natriummethylat in 20 ml trockenem Acetonitril zum Rückfluss erwärmt. Man tropfte 9,873 g (0,057 mol) 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäure-methylester,

- 9 -

5 der wie in einem der vorstehenden Beispiele hergestellt wurde,
innerhalb von 10 Minuten hinzu und belies anschließend wäh-
rend 2 Stunden unter Rückfluss. Das erhaltene Reaktionsgemisch
wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Eindampfdruck-
10 stand in 60 ml Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure auf pH 2
eingestellt. Das ausgefallene Dimedon wurde abfiltriert, auf
der Nutsche mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuumtrocken-
15 schrank bei 40°C getrocknet.

Man erhielt 6,728 g Dimedon als farblose Kristalle in einer
Reinheit von 98,8% (potentiometrische Titration), entsprechend
20 6,647 g Produkt 100%ig, entsprechend einer Ausbeute von 83,2%,
bezogen auf eingesetzten 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäure-methyl-
ester.

25

30

35

Patentansprüche

5

1. Verfahren zur Herstellung von Dimedon aus Isophoron, dadurch gekennzeichnet, dass man Isophoron, ^{vorzugsweise} in Gegenwart von Lösungsmitteln mit Ozon in ein Ozonanlagerungsprodukt über-
10 führt, wobei für die Bildung des Zwischenproduktes 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureester ein dem Esterrest entsprechender Alkohol spätestens nach der Bildung des Ozonanlagerungs-
15 rungsproduktes zugesetzt wird, dass das Ozonanlagerungsprodukt in Gegenwart von Säuren auf Temperaturen von 20 bis 150°C erwärmt wird, dass der sich dabei bildende 3,3-Dimethyl-5-oxo-hexansäureester isoliert wird und dass dieser
20 Ester in einer weiteren Stufe durch Behandlung mit einem Alkalialkoholat in wasserfreiem Milieu in das Dimedon übergeführt wird.
- 25
2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel ein dem Esterrest entsprechender Alkohol verwendet wird und dieser schon vor der Bildung
30 des Ozonanlagerungsproduktes dem Reaktionsgemisch zugesetzt wird.
3. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1-2, dadurch gekennzeichnet,
35 dass man die erste Stufe kontinuierlich durchführt.
4. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet,

- //-

5 dass man die Ozonolyse bei Temperaturen von -80 bis $+50^{\circ}\text{C}$ durchführt.

5. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet,
10 dass die Konzentration des Isophorons im Lösungsmittel zweckmässig zwischen 2 und 100%, bevorzugt aber zwischen 3 bis 35% liegt.

15

20

25

30

35